



University of Groningen

Chronobiology and depression

Gordijn, Margaretha Catharina Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1999

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Gordijn, M. C. M. (1999). Chronobiology and depression: Relationships between mood, sleep and the circadian pacemaker. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

it response to sleep
14-21.

NE (1992) Effects of
.Psychiatr. 149: 538-

;(1995) Clinical and
ve disorders. Biol.

Samenvatting

Ieder levend wezen, inclusief de mens, vertoont ritmische veranderingen in fysiologische variabelen, bijvoorbeeld lichaamstemperatuur, en gedragingen, zoals slapen en waken, met een periodiciteit van 24 uur. Het bijzondere van deze ritmen is dat ze in een constante omgeving, dus zonder bijvoorbeeld de licht-donker afwisselingen van dag en nacht, blijven bestaan. Ze vertonen dan een periodiciteit van ongeveer 24 uur en worden daarom 'circadiane ritmen' genoemd (circa=ongeveer, dies=dag). Het blijkt dus dat de ritmen in het organisme zelf gegenereerd worden. De 'generator' wordt de 'biologische klok' genoemd, of de 'circadiane pacemaker'. Deze zetelt in de Nucleus Suprachiasmaticus (SCN), een groepje cellen in het gedeelte van de hersenen waarin alle mogelijke basale functies worden geregeld, de Hypothalamus.

In normale omstandigheden vertonen de ritmen van verschillende variabelen een sterke samenhang, anders gezegd ze hebben normaal een vaste onderlinge fase-relatie en een vaste faserelatie met ritmen in de omgeving. Het behouden van de vaste faserelatie (de 'synchronisatie') van ritmen met de omgeving wordt bij de mens voornamelijk geregeld door de afwisseling van licht en donker. Licht stelt de klok iedere dag iets bij, zodat de ritmen met de cyclische veranderingen in de buitenwereld in de pas blijven lopen.

Voorbeelden van circadiaan gereguleerde ritmen zijn de lichaamstemperatuur, de productie van diverse hormonen, maar ook mentale functies, zoals alertheid, concentratie en dergelijke. Ook het slaap-waak ritme wordt circadiaan gereguleerd. Bij dit ritme echter speelt behalve de biologische klok ook de omgeving een grote rol. Immers, men kan op andere tijden gaan slapen dan de biologische klok 'voorschrijft'. Verstoringen van de faserelatie tussen circadiane ritmen en het slaap-waak ritme, zoals die bij mensen ontstaan wanneer er in ploegendienst gewerkt wordt of een transatlantische reis wordt gemaakt, veroorzaken vaak lichamelijke en psychische klachten. Veel voorkomende klachten zijn vermoeidheid, slaapstoornissen, maag-darm klachten en slecht functioneren in het werk, bij sport, en dergelijke.

Het feit dat verstoringen van de faserelatie tussen circadiane ritmen en het slaap-waak ritme ongunstig zijn voor het lichamelijk en mentaal functioneren, heeft

geleid tot de veronderstelling dat sommige klachten en zelfs sommige ziekten kunnen worden toegeschreven aan dergelijke verstoorde faserelaties. Zelfs in die gevallen waarin er geen evidente oorzaak is, zoals bij ploegendienst of transatlantische reizen. Depressie is daar een voorbeeld van. Depressie zou te wijten kunnen zijn aan een door een nog onbekende oorzaak verstoorde faserelatie van circadiane ritmen en het slaap-waak ritme. Deze hypothese wordt in dit proefschrift op zijn waarde onderzocht.

Er zijn een aantal argumenten die de hypothese aantrekkelijk maken, zoals de bij depressieve patiënten veel waargenomen slaapstoornissen, dagelijkse stemmingsschommelingen en de positieve effecten op de stemming van slaaponthouding, ook wel slaapdeprivatie genoemd. Ook het feit dat de stemming van juist die patiënten die dagelijkse stemmingsschommelingen vertonen na slaap-deprivatie verbetert wordt vaak gezien als ondersteuning van de hypothese. Tot nu toe zijn harde gegevens die de hypothese zouden kunnen ondersteunen of weerspreken zeer schaars of ze spreken elkaar tegen.

Het doel van de studie die beschreven wordt in dit proefschrift is om te onderzoeken of het aannemelijk is dat een verstoorde faserelatie tussen circadiane ritmen en het slaap-waak ritme een oorzakelijke rol speelt bij depressies. Met name wordt dit onderzocht bij depressieve patiënten die dagelijkse stemmingsschommelingen vertonen. In *hoofdstuk 1* wordt een algemene inleiding gegeven waarin de bovengenoemde aspecten verder worden uitgewerkt.

In hoofdstuk 2 tot en met 4 wordt ingegaan op het fenomeen van de dagelijkse stemmingsschommelingen (dagschommelingen) en de relatie van dagschommelingen met de reactie van patiënten op een nacht slaapdeprivatie. Tot voor kort berustte de kennis omtrent dagschommelingen vooral op het oordeel van patiënten over de aanwezigheid of afwezigheid van dagschommelingen in de voorafgaande periode. Hierdoor ontstond de indruk dat er een tweedeling bestaat tussen patiënten met en zonder dagschommelingen. Uit de studie in hoofdstuk 2 waarin door middel van dagelijkse zelfbeoordelingen van patiënten de werkelijke veranderingen van stemming over de dagen werden gemeten, bleek dat er op grond van de resultaten geen tweedeling gemaakt kon worden. De frequentie van met name positieve dagschommelingen (stemmings-verbetering over de dag) verschilde sterk tussen patiënten. Negatieve dagschommelingen (stemmings-afname over de dag) kwamen weinig voor. Het patroon van dagschommelingen binnen een patiënt was erg onregelmatig. Het bleek dat hoe variabelere dagschommelingen van een patiënt waren hoe beter deze gemiddeld op een nacht slaapdeprivatie reageerde. Op grond van deze resultaten werd geconcludeerd dat het niet aannemelijk is dat de aanwezigheid van dagschommelingen simpelweg het gevolg is van een systematisch verstoorde faserelatie tussen circadiane ritmen en het slaap-waak ritme. Tevens lijkt een simpele samenhang van de stemming met de duur van de wakkerperiode afwezig. Het patroon van de dagelijkse stemmingsschommelingen is te onregelmatig voor dergelijke veronderstellingen. Een alternatieve verklaring is dat sommige patiënten kennelijk gevoeliger zijn voor stemmingsveranderende prikkels en dat deze gevoeligheid zowel dagschommelingen als een grote variatie in dagschommelingen veroorzaakt.

In de studie beschreven door de auteurs was dat als een patiënt een grote gevoeligheid voor pijn heeft, dit alleen gerelateerd is aan de pijn, maar ook aan de variabiliteit van de pijn. Sommige patiënten hebben bijvoorbeeld veel deprivaties, sommigen hebben minder vaak te maken met een duidelijke pijn, maar ook een negatieve reactie op pijn. Dit kan groter de variabiliteit van de pijn zijn.

In hoofdstuk 4 worden de verschillen in de variabiliteit van slaapdeprivatie kenmerken (n=81) beide kenmerken op een 6-waarschijnlijkheid van variabiliteit van slaapdeprivatie van elkaar afhankelijk van slaapdeprivatie en antidepressieve behandeling. Het is niet mogelijk om een eigen, onafhankelijk

Een andere opmerking wordt gedacht, bij de eerste dag. Tot 4 te vinden. Het is werking van slaap. Bij deze patiënten (dus na een nacht terugval in stemm

De conclusie van de regulatie van circadiane ondersteund wordt door de toets van de hypothese tussen circadiane veranderingen te worden geproefde gevolgen van verstoringen bij geslachten. De hoofdstukken 5 en 6 aan deze toets.

In hoofdstuk 5 wordt om de stof met hoofdstukken 6 wordt in de pij melatonine-uitsc

sommige ziekten
ties. Zelfs in die
loegendienst of
depressie zou te
oorde faserelatie
se wordt in dit

ken, zoals de bij
jkse stemmings-
laaponthouding,
ng van juist die
slaap-deprivatie
. Tot nu toe zijn
of weerspreken

is om te onder-
ircadiane ritmen
Met name wordt
schommelingen
aarin de boven-

n de dagelijkse
tie van dag-
deprivatie. Tot
het oordeel van
melingen in de
edeling bestaat
e in hoofdstuk 2
n de werkelijke
leek dat er op
frequentie van
over de dag)
n (stemmings-
schommelingen
variabeler de
d op een nacht
ncludeerd dat
en simpelweg
adiane ritmen
de stemming
de dagelijkse
derstellingen.
iger zijn voor
dagschomme-

In de studie beschreven in *hoofdstuk 3* wordt dit idee verder uitgewerkt. De hypothesen was dat als een grote variabiliteit in dagschommelingen een uiting is van een grote gevoeligheid voor stemmingsveranderende prikkels deze variabiliteit niet alleen gerelateerd zal zijn aan de sterkte van de respons op slaapdeprivatie, maar ook aan de variabiliteit van die respons. Dit bleek inderdaad het geval te zijn. Sommige patiënten vertoonden altijd een goede reactie op verschillende slaapdeprivaties, sommigen nooit, en anderen wisselden sterk in hun reactie, de ene keer met een duidelijke stemmingsverbetering, de andere keer met geen of zelfs een negatieve reactie. Hoe groter de variabiliteit van de dagschommelingen, hoe groter de variabiliteit van de reactie op slaapdeprivaties.

In *hoofdstuk 4* wordt een studie beschreven waarin de hypothese werd getoetst dat een grote variabiliteit van de dagschommelingen en een gunstige reactie op slaapdeprivatie kenmerken zijn van een grotere gevoeligheid voor stemmingsveranderende prikkels in het algemeen. Het bleek dat in een grote groep patiënten ($n=81$) beide kenmerken konden voorspellen dat een patiënt ook gunstig zou reageren op een 6-weken durende antidepressieve behandeling. De twee factoren, variabiliteit van dagschommelingen en slaapdeprivatie reactie, waren wel sterk van elkaar afhankelijk. Toen ze tegelijk getest werden bleek dat de reactie op slaapdeprivatie de duidelijkste relatie vertoonde met de respons op een antidepressieve behandeling. De variabiliteit van de dagschommelingen leverde geen eigen, onafhankelijke bijdrage.

Een andere opmerkelijke bevinding is de volgende. In tegenstelling tot wat vaak wordt gedacht, bleek de reactie op slaapdeprivatie zich niet te beperken tot de eerste dag. Tot 4 dagen na de slaapdeprivatie was nog een stemmingsverbetering te vinden. Het is waarschijnlijk dat dit vooral komt door de gunstige langdurige werking van slaapdeprivatie bij patiënten die het medicament lithium gebruikten. Bij deze patiënten bleef de stemming vooral op de tweede dag na slaapdeprivatie (dus na een nacht slaap) nog steeds duidelijk verbeterd, dit in tegenstelling tot de terugval in stemming bij de patiënten die geen lithium gebruikten.

De conclusie van deze analyses was dat de hypothese dat een verstoring van de regulatie van circadiane ritmen een oorzakelijke rol speelt bij depressies niet ondersteund wordt. De resultaten van dit onderzoek vormen echter geen directe toets van de hypothese. Een directe toets houdt in dat bij patiënten de faserelaties tussen circadiane ritmen en slaap-waak ritme worden gemeten. Voorts dient er gekeken te worden of een experimentele verandering van deze faserelatie antidepressieve gevolgen heeft. Tenslotte moet worden onderzocht of experimentele verstoringen bij gezonde personen een verandering van de stemming veroorzaken. De hoofdstukken 5 tot en met 7 zijn gewijd aan onderzoek aan het circadiane systeem en aan deze toetsen.

In *hoofdstuk 5* wordt eerst een studie beschreven waarin een methode getest werd om de stof melatonine in speeksel te meten. (Deze methode wordt in de hoofdstukken 6 en 7 gebruikt). Melatonine is een hormoon dat geproduceerd wordt in de pijnappelklier, een aanhangsel van de hersenen. Het patroon van melatonine-uitscheiding vertoont een circadiaan ritme. Dit circadiane ritme is heel

stabiël en weinig gevoelig voor invloeden van buitenaf. Daarom wordt het meten van de concentratie van dit hormoon vaak gebruikt voor het vaststellen van de fase van de biologische klok. Melatonine komt niet alleen voor in bloed, maar ook in speeksel en het regelmatig afnemen van speeksel is een eenvoudige ingreep die geen medische vaardigheid behoeft, in tegenstelling tot het afnemen van bloed. Het is echter aannemelijk dat het bepalen van de melatonine concentratie in speeksel gevoelig is voor verontreinigingen van het speeksel. Dit werd nagegaan voor een aantal verontreinigingsbronnen. Het bleek dat sporen van tandpasta en lipstick geen verhoging van de melatonine concentratie veroorzaakten. Het roken van een sigaret of een sigaar en het drinken van een kop koffie bleken echter aanzienlijke verstoringen te veroorzaken. Het leek alsof er een extreem grote hoeveelheid melatonine aanwezig was in het verontreinigde speeksel. De conclusie was dat het drinken van koffie en roken vlak voor het afnemen van speeksel voor het bepalen van de melatonine concentratie voorkomen moet worden.

In de hoofdstukken 6 en 7 worden vervolgens twee studies beschreven die als doel hadden om de faserelatie tussen het slaap-waak ritme en andere circadiane ritmen te veranderen. In het eerste geval werd het slaap-waak ritme verschoven, zowel naar vroeger als naar later, door personen 3 uur eerder of 3 uur later naar bed te laten gaan gedurende 3 achtereenvolgende dagen. De tijd van de licht-donker cyclus werd niet veranderd, zodat de biologische klok, en dus andere circadiane ritmen, niet werden verschoven. Deze studie werd uitgevoerd bij gezonde proefpersonen zonder stemmingsklachten. In het tweede geval werden de slaaptijden constant gehouden, maar werd getracht met behulp van blootstelling aan 3 uur licht in de avond of 3 uur licht in de ochtend gedurende 3 dagen de biologische klok te verschuiven en daarmee de door de klok aangestuurde circadiane ritmen. Deze studie werd uitgevoerd bij zowel gezonde proefpersonen als depressieve patiënten. In beide studies werden de effecten gemeten op de stemming en op enkele circadiane ritmen.

In hoofdstuk 6 wordt een bijzondere bevinding gerapporteerd en bediscussieerd. De effecten van de bovengenoemde ingrepen -de slaapverschuivingen en de blootstelling aan licht- op de circadiane ritmen van gezonde proefpersonen worden vergeleken. Als indicatoren voor de circadiane fase werden gebruikt: het minimum van de lichaamstemperatuur 's nachts, de start van de melatonine-productie 's avonds en het moment van ontwaken in de morgen. Na het geven van licht in de ochtenden bleken de fasen van de lichaamstemperatuur en van de melatonine-productie verschoven te zijn vergeleken met die na licht in de avonden. Tevens bleek in de ochtend van de laatste nacht het moment van spontaan ontwaken verschoven te zijn. Deze resultaten leidden tot de conclusie dat de biologische klok volgens verwachting reageerde op de ingrepen met een faseverschuiving. In het experiment met de slaapverschuivingen werd, weer volgens de verwachting, geen effect gevonden op het ritme van de lichaamstemperatuur of op het moment van ontwaken in de nacht dat weer spontaan geslapen mocht worden. Het moment echter waarop de melatonine-concentratie begon te stijgen in de avond bleek wel te worden verschoven. De conclusie was dat het moment waarop de melatonine-concentratie begon te stijgen nu waarschijnlijk geen goede indicatie gaf voor de

fase van de biologische klok van het melatonine ritme met name in studies bij gezonde personen.

Belangrijk is verder te vermelden dat de andere circadiane ritmen niet geleid hebben tot een verandering in de stemming.

In hoofdstuk 7 worden de effecten van het slaap-waak ritme op de ochtend en avond stemmingen en met depressieve patiënten vergeleken. De dagschommelingen van de stemming gesteld aan licht in de ochtend bij gezonde en depressieve patiënten. Ook de faseverschuivingen van beide groepen. Hierbij werd de klok en de reactie op licht verschuiven van de relatie bij de depressieve patiënten verbeterd, en bij de gezonde patiënten bleef de relatie. Samenvattend wijzen de resultaten in het circadiane systeem van patiënten, geselecteerd op basis van de stemming, op een verandering in de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie. Deze hypothese wordt ondersteund door de dagschommelingen van de stemming te steunen, doet vermoeden dat naar depressies in de dagschommelingen van de stemming prikkels (van verslaving, slaapdeprivatie, maar ook andere factoren) beschouwd worden.

In hoofdstuk 8 worden de effecten van de stemming op de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie bediscussieerd. De effecten van de stemming op de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie worden besproken. De stemming van patiënten met een stoornis in de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie wordt besproken. De stemming van patiënten met een stoornis in de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie wordt besproken. De stemming van patiënten met een stoornis in de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie wordt besproken.

De vraag hoe de stemming verandert na een korte beschrijving van de rol van de melatonine regulatie van de stemming bij depressieve patiënten wordt besproken. De stemming van patiënten met een stoornis in de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie wordt besproken. De stemming van patiënten met een stoornis in de faserelatie van de stemming en de slaapdeprivatie wordt besproken.

n wordt het meten
stellen van de fase
loed, maar ook in
udige ingreep die
nemen van bloed.
ie concentratie in
dit werd nagegaan
van tandpasta en
aakten. Het roken
ffie bleken echter
en extreem grote
ksel. De conclusie
van speeksel voor
den.

even die als doel
circadiane ritmen
erschoven, zowel
later naar bed te
n de licht-donker
andere circadiane
erd bij gezonde
eval werden de
van blootstelling
ende 3 dagen de
ok aangestuurde
e proefpersonen
gemeten op de

discussieerd. De
en en de bloot-
personen worden
t: het minimum
onine-productie
n van licht in de
de melatonine-
vonden. Tevens
taan ontwaken
iologische klok
huiving. In het
wachting, geen
et moment van
. Het moment
nd bleek wel te
le melatonine-
ie gaf voor de

fase van de biologische klok. Dit kan belangrijke gevolgen hebben voor het gebruik van het melatonine-ritme als indicator voor de fase van de circadiane pacemaker, met name in studies op het gebied van de slaapstoornissen.

Belangrijk is verder dat de veranderde faserelaties tussen het slaap-waak ritme en de andere circadiane ritmen bij de gezonde proefpersonen in beide studies niet geleid hebben tot een verslechterde of depressieve stemming.

In hoofdstuk 7 worden de effecten beschreven van de veranderde faserelatie tussen het slaap-waak ritme en de fase van biologische klok door blootstelling aan licht in de ochtend en avond. De experimenten werden gedaan met gezonde proefpersonen en met depressieve patiënten die geselecteerd waren op de aanwezigheid van dagschommelingen. Na een controleweek waarin de personen niet werden blootgesteld aan licht in de ochtenden en avonden bleek er geen verschil te zijn tussen gezonde en depressieve personen in de fase van de gemeten circadiane ritmen. Ook de faseverschuivende effecten van licht lieten geen verschillen zien tussen de beide groepen. Hieruit kon geconcludeerd worden dat de fase van de biologische klok en de reactie van de biologische klok op licht van depressieve patiënten niet verschilden van die van gezonde personen. Tevens bleek dat een veranderde faserelatie bij de depressieve patiënten gemiddeld niet leidde tot een stemmingverbetering, en bij de gezonde personen geen depressieve stemming teweegbracht. Samenvattend wijzen de resultaten van dit onderzoek er niet op dat een verstoring in het circadiane systeem verantwoordelijk is voor de depressieve stemming van patiënten, geselecteerd op de aanwezigheid van dagschommelingen.

In hoofdstuk 8 worden alle resultaten van de vorige hoofdstukken samengevat en bediscussieerd. De conclusie is dat het niet aannemelijk is dat een depressieve stemming van patiënten met dagschommelingen veroorzaakt wordt door een verstoorde faserelatie tussen circadiane ritmen en het slaap-waak ritme. Juist de aanwezigheid van dagschommelingen en de daaraan gerelateerde gevoeligheid voor slaapdeprivatie hebben altijd een belangrijke rol gespeeld in de ontwikkeling van deze hypothese. Het feit dat zelfs in het onderzoek bij patiënten met uitgesproken dagschommelingen geen argumenten werden gevonden die de hypothese ondersteunen, doet vermoeden dat de eerder geformuleerde conclusie te generaliseren is naar depressies in het algemeen. Wat overblijft is de hypothese dat patiënten met dagschommelingen kennelijk gevoeliger zijn voor stemmingsveranderende prikkels (van verschillende aard) dan patiënten zonder dagschommelingen. Slaapdeprivatie, maar ook andere antidepressieve therapieën kunnen in dit geval beschouwd worden als voorbeelden van dergelijke 'prikkels'.

De vraag hoe slaapdeprivatie werkt, met andere woorden waarom het een stemmingsveranderende prikkel is, wordt in deze studie niet beantwoord. Met een korte beschrijving van recent onderzoek bij gezonde personen wordt overduidelijk de rol gedemonstreerd van de biologische klok en de slaap-waak cyclus in de regulatie van stemming. In de nabije toekomst zal soortgelijk onderzoek bij depressieve patiënten nog duidelijker kunnen maken of, en eventueel in welke mate, deze twee processen een rol spelen in de verstoorde stemmingsregulatie tijdens een depressie